Aus dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
ehem. Direktor: Professor Dr. med. P. Pulewka

Der Nachweis basischer Suchtmittel als Reinsubstanzen und nach Körperpassage mit der Dünnschichtchromatographie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
OTTO NORDEN
aus Radautz

1965

8549

Aus dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
Ehem. Direktor: Professor Dr.med. P. Pulewka

Der Nachweis basischer Suchtmittel als Reinsubstanzen und nach Körperpassage mit der Dünnschichtchromatographie

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
O t t o N o r d e n
aus Radautz

1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan:	Professor Dr. W. Schneider
1. Berichterstatter:	Professor Dr. P. Pulewka
2. Berichterstatter:	Professor Dr. F. Lembeck

Meiner Mutter gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Vorbemerkung	1
A. Einleitung	2
1. Stand der Arbeitsmethodik	2
2. Problemstellung	4
3. Auswahl der basischen Wirkstoffe, an denen die Untersuchungen vorgenommen wurden	5
B. Ausarbeitung eines Untersuchungsganges für die Trennung und Identifizierung der basischen Suchtmittel	14
1. Ausarbeitung eines Extraktionsverfahrens durch ein geeigmetes organisches Lösungsmittel	14
a. Theoretische Betrachtung	14
b. Versuche zur Extraktion	14
c. Diskussion und Ergebnisse	16
2. Die Sichtbarmachung der Substanzflecke durch Ansprühen mit verschiedenen Farbreagenzien und Betrachtung im UV-Licht	17
a. Versuche mit verschiedenen Anfärbereagenzien	17
b. Versuche mit UV-Licht	22
c. Diskussion der Ergebnisse	22
3. Untersuchungen zum Auffinden eines geeigneten Fließmittels	22
a. Theoretische Betrachtung	22
b. Versuche zur Auftrennung	24
c. Diskussion der Ergebnisse	30
C. Versuche zur Identifizierung basischer Suchtmittel als renale Ausscheidungsprodukte nach Körperpassage	31
1. Stand der Stoffwechseluntersuchungen	31

Seite

2. Die Identifizierung der basischen Suchtmittel nach Körperpassage aus dem Harn 31
   a. Gewinnung der Ausscheidungsprodukte 31
   b. Die Identifizierung der Ausscheidungsprodukte 33
   c. Diskussion und Ergebnisse 37

D. Zusammenfassung 38

E. Literaturverzeichnis 39

Vorbemerkung.

Die hier beschriebenen Versuche bilden einen Teil der umfangreichen Untersuchungen, welche am Institut für Toxikologie der Universität Tübingen über den Stoffwechsel und die renale Ausscheidung auf das Zentralnervensystem wirkender Pharmaka ausgeführt wurden.

A. Einleitung.

1. Stand der Arbeitsmethodik.

Die Identifizierung basischer Suchtmittel im Rahmen toxikologischer und forensischer Untersuchungen war lange Zeit ein ungenügend gelöstes Problem. Die Vielzahl der in der Literatur angegebenen Methoden war Ausdruck für die mannigfachen Schwierigkeiten bei der praktischen Anwendung - die Bstimmung von Morphin und morphinähnlichen Verbindungen aus biologischem Material - die dabei zutage traten.

Das brauchbarste der älteren Verfahren zur Isolierung von Alkaloiden war das von Stas (106) 1851/52 veröffentlichte, dann von Otto (80) und hernach von Dragendorff (25) modifizierte. Es beruhte darauf, daß Alkaloide in geeignete organische Lösungsmittel übergehen, wenn biologische Flüssigkeiten, die Alkaloide enthalten, damit geschüttelt werden. Stas verwendete hierzu Äther, Otto Amylalkohol und Dragendorff Essigsäureäthylester. Im weiteren Arbeitsgang wurde das organische Lösungsmittel abgetrennt und verdunstet. Der verbliebene Rückstand enthielt das Alkaloid, das auf verschiedene Weise, mit Farbreagenzien, kolorimetrisch, kristallographisch, durch Bestimmung des Schmelzpunktes usw., nachgewiesen werden konnte.

Fällungsmethoden nach Körperpassage haben Breinlich (8), Deckert (22), Ellinger und Leeger (26), Grüner (41) 42), Oberst (76, 77, 78, 79), Söhring u. a. (100, 101), Takayanagi (108), Vidic (114) und Wachtel (120) beschrieben.

Die Colorimetrie nach Körperpassage haben Brodie u. a. (10, 11, 12), Cochin u. a. (18), Cronheim und Ware (19), Fisher und Long (28, 29), Fleischmann (30), Fujimoto u. a. (33), Gauss (36), Kuhn und Friebel (53), Lehmann und Aitken (55), Loofs (58), Marquis (66), Panse (83), Rickards und Boxer (93), Szerb u. a. (107), Vidic (113, 114) und Way Leong u. a. (125, 126) angewandt.

Arbeiten mit der UV-Spektrophotometrie nach Körperpassage

haben Biggs (5), Burns u. a. (16) und Vidic (118) veröffentlicht.

Die Papierionophorese haben Burma (15), Wagner (121), sowie nach Körperpassage Goldbaum und Kayzak (38) benutzt.

Mit der Elektrophorese haben Spengler (102), Willner (127) und nach Körperpassage Sano und Harutoshi (94) experimentiert.

Die Elektrodyalise nach Körperpassage hat Preuss (89) verwendet.

Mit Isotopenverfahren nach Körperpassage haben Adler u. a. (1, 2, 3, 4), Elliot u. a. (27), Latham und Elliot (54), March und Elliot (64), und Plottnikoff (87, 88) gearbeitet.

Veröffentlichungen über biologische Verfahren nach Körperpassage gibt es von Junl (47), Keil und Kluge (50) und Maier (62) mit der Mäuseschwanzreaktion, an der Mäusepupille mit Reinsubstanzen von Dönch (24), Guttmann (43) und Pulewka (91) sowie nach Körperpassage von Forst und Deininger (31).

Die Einführung der Papierchromatographie ermöglichte die gleichzeitige Trennung und Bestimmung einer großen Zahl von Verbindungen, so auch der Alkaloide. Es lag nahe dieses Verfahren für den toxikologischen und forensischen Nachweis von euphorisierenden Analgetica zu verwenden.

Nachweismethoden für Alkaloide mit der Papierchromatographie haben zuerst Munier und Macheboeuff (69, 70, 71, 72) ausgearbeitet und später Margasinski u. a. (65) und Thies und Reuther (110, 111).

Für eine große Anzahl basischer Wirkstoffe haben Büchi und Schuhmacher (14), Goldbaum und Kayzak (38, 39), Macek u. a. (59), Schmall u. a. (95), Schultz und Strauss (96) und Waldi (122) Verfahren entwickelt.

Darüber findet man bei Bräuninger (6, 7) eine umfassende Literaturübersicht.

Speziell mit dem Problem der papierchromatographischen Identifizierung von Morphin und ähnlich wirkenden Substanzen haben Leierson und Walker (56), Nadeau u. a. (73), Reichelt (92), Wagner (121) und nach Körperpassage Brossi u. a. (13), Curry und Powell (20, 21), Dobro und Kusafuka

(23), Freundt (32), Hellmann (44), Jatzkewitz und Lenz (45, 46), Kaiser und Jori (48, 49), Kuhn und Friebel (52, 53), Mannering u. a. (63), Paerregaard (81), Palimeri und Romano (82), Schütte (97), Seibert u. a. (98), Seifert und Geldmacher (99), Vidic und Schütte (112, 115, 116, 117) und Wojciak (130) Arbeiten veröffentlicht. Die Rundfiltertechnik haben Paulus u. a. (86) gebraucht.

Über die Anwendung der Dünnschichtchromatographie zur Analyse der genannten Stoffe befaßten sich folgende Autoren: Gamp u. a. (35), Gänshirt (34), Kleinschmidt (51), Liebich (57), Nürnberg (75), Teichert u. a. (109), Vidic und Schütte (112), Waldi u. a. (123) und Wasicki (124), mit derselben Methode nach Körperpassage Cochin und Daly (17), Machata (60, 61), Schütte (97) und Voelksen (119).

2. Problemstellung.

Die meisten der zahlreichen Methoden erfaßten nur Reinsubstanzen, benötigten einen relativ hohen Zeitaufwand oder eine kostspielige apparative Ausstattung. Erst die Einführung der Papierchromatographie für toxikologische Untersuchungen brachte zufriedenstellendere Ergebnisse. In letzter Zeit zeigten Veröffentlichungen (34, 57, 60, 61, 75, 109, 112, 123), daß die Dünnschichtchromatographie wegen ihrer raschen Anwendungsmöglichkeit, höheren Empfindlichkeit und guter Trennung der Papierchromatographie in vielen Fällen überlegen ist. Es lag nahe, die Vorteile dieses modernen Verfahrens zu nutzen, um auch basische Suchtmittel nachzuweisen. Es sollte die Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein, durch Anwendung der Dünnschichtchromatographie einen Analysengang zu finden, die wichtigsten basischen Suchtmittel nach Körperpassage aus dem Harn nachzuweisen. Da anzunehmen war, daß nach der Körperpassage nur ein Teil der Substanzen in unveränderter Form zu finden wäre, empfahl sich besonders diese Methode mit ihrer hohen Empfindlichkeit.

Die gestellte Aufgabe ließ sich in 3 Teile gliedern:

1. Versuche zur Auffindung eines Extraktionsverfahrens.
2. Versuche zum Auffinden günstiger Sprühreagenzien.
3. Versuche zum Auffinden eines geeigneten Fließmittelsystems.

3. Auswahl der basischen Wirkstoffe, an denen die Untersuchungen vorgenommen wurden.

Es wurden jene Pharmaka ausgewählt, deren Anwendung als stark wirkende Analgetica am gebräuchlichsten ist. Diese Analgetica wirken jedoch auch euphorisierend und ihre Anwendung birgt die Gefahr des Mißbrauches in sich. Trotz umfassender Bestrebungen stark wirkende Schmerzmittel herzustellen, die keine Euphomanie auslösen, sind die Resultate bislang negativ geblieben. Die Anzahl der euphorisierenden Analgetica ist groß, und es sind in letzter Zeit neue hinzugekommen, von denen keines wesentliche Vorteile gegenüber den älteren bietet. Deshalb wurden jene stärksten Analgetica ausgesucht, deren therapeutische und mißbräuchliche Verwendung am häufigsten ist. Eine Ausnahme sollte das Nicotin machen, dessen Nachweis bei Rauchern und gleichzeitigem Vorhandensein mit Alkaloiden im Harn vor Fehlentscheidungen bewahren sollte.

In der folgenden Übersicht sind die Wirkstoffe, die untersucht wurden, mit ihrer deutschen wortgeschützten bzw. pharmazeutischen Bezeichnung genannt und dann mit ihren internationalen Namen und ihren Merkmalen aufgeführt (Negwer 74).

<u>Morphinangruppe</u>

Morphin	(natürliches Produkt)
Codein	(natürliches Produkt)
Acedicon	(halbsynthetisch)
Dicodid	(halbsynthetisch)
Dilaudid	(halbsynthetisch)
Dromoran	(halbsynthetisch)
Eukodal	(halbsynthetisch)

Methadongruppe

Polamidon	(vollsynthetisch)
Ticarda	(vollsynthetisch)

Pethidingruppe

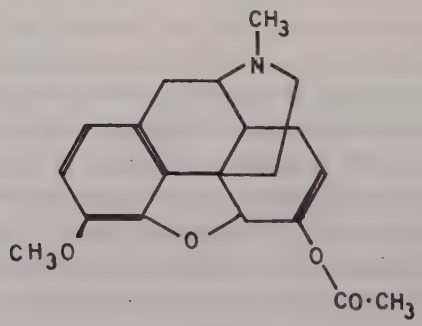
Cliradon	(vollsynthetisch)
Dolantin	(vollsynthetisch)

Dextromoramidgruppe

Jetrium	(vollsynthetisch)

Nicotin (natürliches Produkt)

Acedicon (Thebacon, Thebacodon)



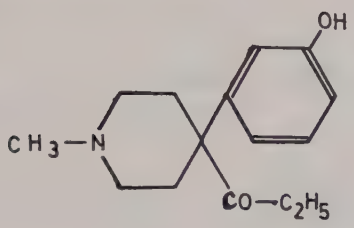
$C_{20}H_{23}NO_4$ Mol.-Gew.: 377,86

Systematischer Name: 3-Methoxy-6-acetoxy-N-methyl-4,5-epoxy-morphinen-(6)

Eigenschaften: Als Hydrochlorid weiße Kristalle, Fp: 233°, löslich in Wasser

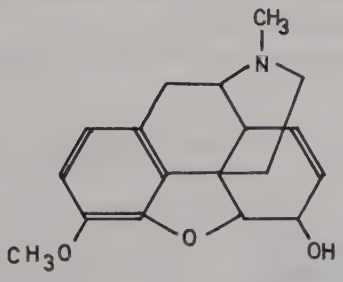
Therapeut.: Hustensedativum, Narkotikum, Analgeticum

Cliradon (Ketobemidon)



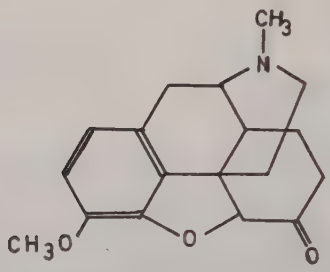
$C_{15}H_{21}NO_2$ Mol.-Gew.: 247,33
Systematischer Name: 1-Methyl-4-(3'-hydroxyphenyl)-piperidyl-4-äthylketon
Eigenschaften: Als Hydrochlorid weiße Kristalle, Fp: 155-156°, leicht in Wasser, schwer in organischen Lösungsmitteln löslich
Therapeut.: Analgeticum

Codein



$C_{18}H_{21}NO_3$ Mol.-Gew.: 299,36
Systematischer Name: 6-Hydroxy-3-methoxy-N-methyl-4,5-epoxy-morphinen-(7)
Eigenschaften: Als Hydrochlorid weiße Kristalle, Fp: 155°, löslich in Wasser und Alkohol
Therapeut.: Hustensedativum, Narkotikum, Analgeticum

Dicodid (Hydrocodon)



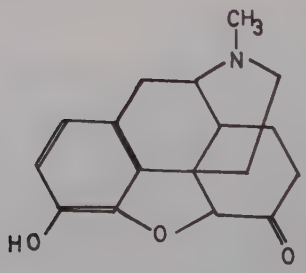
$C_{18}H_{21}NO_3$ Mol.-Gew.: 299,36

Systematischer Name: 3-Methoxy-N-methyl-6-oxo-4,5-epoxy-morphinan

Eigenschaften: Als Hydrochlorid weiße Kristalle, Fp: 193-194°, Löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol

Therapeut.: Hustensedativum

Dilaudid (Hydromorphon)



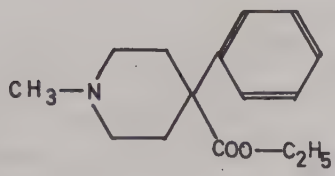
$C_{17}H_{19}NO_3$ Mol.-Gew.: 285,33

Systematischer Name: 3-Hydroxy-N-methyl-6-oxo-4,5-epoxy-morphinan

Eigenschaften: Als Hydrochlorid weiße Kristalle, Fp: 259-260°, löslich im Wasser, Äthylalkohol, Alkalien, Säuren

Therapeut.: Analgeticum

Dolantin (Pethidin, Meperidin)



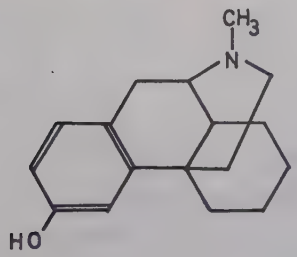
$C_{15}H_{21}NO_2$ Mol.-Gew.: 283,79

Systematischer Name: 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäureäthylester

Eigenschaften: Als Hydrochlorid weiße Kristalle, Fp: 187-188°, löslich in Wasser

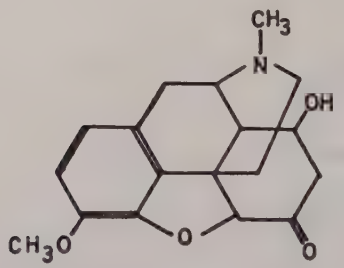
Therapeut.: Analgeticum. Spasmolytikum

Dromoran (Racemorphon)



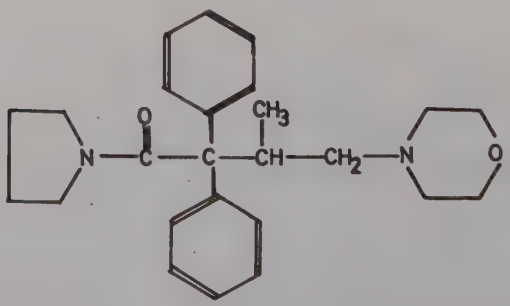
$C_{17}H_{23}NO$ Mol.-Gew.: 275,56
Systematischer Name: (-)-3-Hydroxy-N-methylmorphinan
Eigenschaften: Als Hydrochlorid weiße Kristalle, Fp: 200°, löslich in Wasser
Therapeut.: Analgeticum

Eukodal (Oxycodon, Oxycone)



$C_{18}H_{21}NO_4$ Mol.-Gew.: 351,82
Systematischer Name: 14-Hydroxy-3-methoxy-N-methyl-6-oxo-4,5-epoxymorphinan
Eigenschaften: Als Hydrochlorid gelblich-weißes Kristallpulver, Fp: 286-270°, löslich in Wasser und Äthylalkohol
Therapeut.: Analgeticum

Jetrium (Dextromoramid)



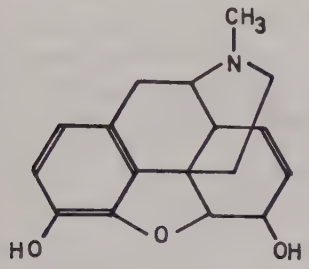
$C_{25}H_{32}N_2O_2$ Mol.-Gew.: 417,82

Systematischer Name: N-(2,2-Diphenyl-3-methyl-4-morpholino-butyril)-pyrrolidin

Eigenschaften: Als Hydrochlorid weiße Kristalle, löslich in Wasser

Therapeut.: Analgeticum

Morphin



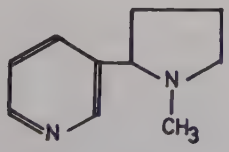
$C_{17}H_{19}NO_3$ Mol.-Gew.: 285,33

Systematischer Name: 3,6-Dihydroxy-N-methyl-4,5-epoxymorphinen-(7)

Eigenschaften: Als Hydrochlorid seidenglänzende Nadeln, Fp: 254°, löslich in Wasser und Alkohol

Therapeut.: Analgeticum. Sedativum

Nicotin



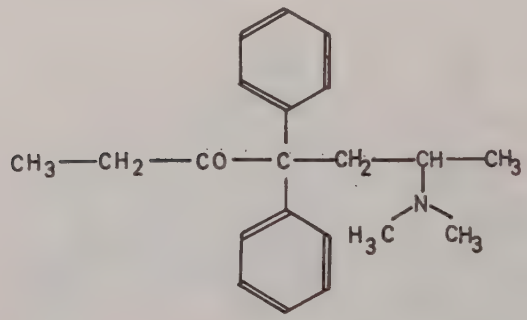
$C_{10}H_{14}N_2$ Mol.-Gew.: 162,11

Systematischer Name: 1-Methyl-2-pyridyl-(3')-pyrrolidin

Eigenschaften: Öligflüssig, braun, Fp: $< -10^{\circ}$

Therapeut.: Schädlingsbekämpfungsmittel

Polamidon (Methadon)



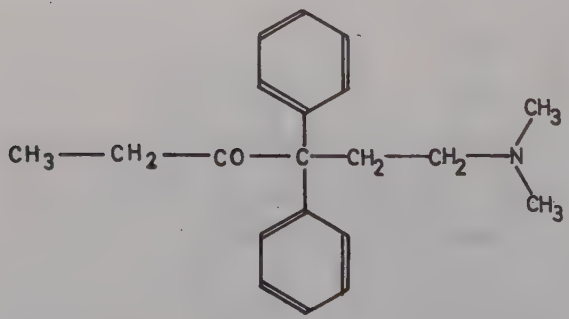
$C_{21}H_{27}NO$ Mol.-Gew.: 330,79

Systematischer Name: 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanon-(3)

Eigenschaften: Als Hydrochlorid weiße Kristalle, Fp: 78-79°, löslich in Wasser, Äthylalkohol, Chloroform

Therapeut.: Analgeticum

Ticarda (Normethadon)



$C_{20}H_{25}NO$ Mol.-Gew.: 315,27

Systematischer Name: 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-hexanon-(3)

Eigenschaften: Als Hydrochlorid weiße Kristalle, Fp: 174-175°, leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform

Therapeut.: Analgeticum

In der Folge werden die Substanzen mit der Bezeichnung des deutschen Warennamens genannt. Die Gesamtheit der oben angeführten basischen Wirkstoffe soll im folgenden als die "Untersuchungsgruppe" bezeichnet werden.

B. Ausarbeitung eines Untersuchungsganges für die Trennung und Identifizierung der basischen Suchtmittel.

1. Ausarbeitung eines Extraktionsverfahrens durch ein geeignetes organisches Lösungsmittel.

a. Theoretische Betrachtung.

Das Verfahren von Stas-Otto-Dragendorff (106, 80, 25) beruhte auf dem Prinzip, daß Alkaloide in ihren dissoziierten Formen in Wasser löslich und in organischen Flüssigkeiten unlöslich sind, hingegen die undissoziierten Formen sich umgekehrt verhalten. Morphin und morphinähnliche Substanzen sind demnach als Salze in Wasser gut und in organischen Lösungsmitteln schlecht, während sie als freie Basen in Wasser schlecht und in organischen Mitteln gut löslich sind. Durch entsprechende Zusätze von Säuren und Basen werden die Substanzen nach Wunsch in dissoziierte oder undissoziierte Formen übergeführt und damit ihre Löslichkeit, je nach dem in wässrigen oder organischen Flüssigkeiten erreicht.

Das auf diesen Überlegungen beruhende von Jatzkewitz (45) und Vidic (115) erarbeitete Verfahren wurde in der Folge angewendet und modifiziert.

b. Versuche zur Extraktion.

Zum Alkalisieren der in Wasser gelösten Salze eignete sich von NaOH, KOH und Ammoniak letzteres am besten, da NaOH und KOH mit der Oh-Gruppe am Phenolring der Alkaloide Phenolate bilden.

Als Lösungsmittel für die organische Phase wurden Chloroform, Essigsäureäthylester sowie Essigsäuremethylester versucht. Da die Extraktionsrate mit Chloroform beim ersten Versuch mit Morphin unter 10 % lag, wurde in der Folge auf dieses Lösungsmittel verzichtet. Die freien Basen der Untersuchungsgruppe wurden in Dioxan, Äther und Essigsäureäthylester vor dem Auftragen auf den Platten gelöst. Hierbei erwies sich Dioxan am geeignetsten, da es sich nicht so schnell verflüchtigte und die Konzentration der gelösten Substanz über längere Zeit gleich blieb. Die Untersuchungsgruppe wurde anfangs mit Ameisen-

säure in Formiate übergeführt und auf den Platten aufgetragen. Die von Stahl (105) gemachte Feststellung konnte bestätigt werden, daß die freien Basen der Alkaloide günstigere Auftrennungsergebnisse mit der Dünnschicht-Chromatographie zeigen als ihre Salze. Deshalb wurden im weiteren Verlauf die Substanzen der Untersuchungsgruppe bei der Extraktion in ihre Basen übergeführt und mit ihnen die meisten Versuche angestellt.

Im einzelnen wurde wie folgt vorgegangen:

15 mg Reinsubstanz des jeweiligen Pharmakons, das als Salz vorlag, wurde in 15 ml Wasser gelöst und mit Ammoniak auf pH 9-10 gebracht, um die Base freizusetzen. Dann wurde das gleiche Volumen Essigsäureäthylester hinzugefügt und im Scheidetrichter 10 Minuten geschüttelt. Die wässrige Phase wurde von der organischen getrennt und hernach die wässrige Phase noch zweimal mit Essigsäureäthylester geschüttelt. Nach Trocknung mit 3 g Natriumsulfat und Filtrierung wurde die organische Phase im Spitzkolben mit der Wasserstrahlpumpe abgezogen. Der Rückstand wurde in Dioxan gelöst.

Um die Extraktionsrate bei dieser Methode zu bestimmen, wurden je 20 γ der Reinsubstanz in Wasser gelöst und wie beschrieben extrahiert. Der Rückstand wurde in Dioxan gelöst und auf den Startpunkt einer Platte neben 20 γ einer Reinsubstanz aufgetragen. Nach der Entwicklung wurde die Extraktionsrate abgeschätzt.

Quantitative Aussagen sind durch die Vergleichsmethode möglich. Man trägt bekannte Mengen der Reinsubstanz auf und läßt sie neben den zu untersuchenden Substanzen laufen. Nach der Chromatographierung ist durch Beurteilung der Fleckengröße und Intensität der Färbung eine Schätzung mit einer Genauigkeit von $\pm$ 10 % möglich.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1

Extraktionsrate von 20γ Reinsubstanz mit Essigsäureäthylester und Essingsäuremethylester als Lösungsmittel

20γ Reinsubstanz	Essigsäureäthylester	Essigsäuremethylester
Dicodid	90-100 %	90-100 %
Dilaudid	50- 75 %	50- 75 %
Dromoran	90-100 %	90-100 %
Cliradon	90-100 %	90-100 %
Morphin	50- 75 %	50- 75 %
Codein	100 %	75-100 %
Acedicon	50- 75 %	75-100 %
Dolantin	75-100 %	75-100 %
Nicotin	50- 75 %	50- 75 %
Ticarda	90-100 %	90-100 %
Eukodal	75-100 %	75-100 %
Polamidon	75-100 %	75-100 %
Jetrium	75-100 %	75-100 %

c. Diskussion und Ergebnisse.

Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, war die Extraktion mit dem angegebenen Verfahren zufriedenstellend. Mit einem Verlust von maximal 50 % war bei Dilaudid, Morphin, Acedicon und Nicotin zu rechnen. Die Extraktionsraten mit den beiden Lösungsmitteln Essigsäureäthylester und Essigsäuremethylester verhielten sich gleich gut; bei Codein war die Ausbeute mit Essigsäureäthylester und bei Acedicon mit Essigsäuremethylester besser. Da das Abdestillieren des Essigsäuremethylesters wesentlich

länger dauerte als das des Essigsäureäthylesters, entschied man sich für den Essigsäureäthylester als Extraktionsmittel.

2. Die Sichtbarmachung der Substanzflecke durch Ansprühen mit verschiedenen Farbreagenzien und Betrachtung im UV-Licht.

a. Versuche mit verschiedenen Anfärbereagenzien.
Zur Identifizierung von Substanzen mit der Dünnschicht-Chromatographie gehören die charakteristische Anfärbbarkeit mit Sprühreagenzien, der R_f-Wert und die Form der Flecke. Bei der praktischen Arbeit wird man außerdem noch mit Verunreinigungen aus dem Harn rechnen müssen, die die Farbreaktionen stören können.
Die für die weiteren Versuche in Frage kommenden Farbreagenzien wurden der Broschüre der Firma Merck (68) entnommen und nach Vorschrift angefertigt. Eine Ausnahme machte das ähnlich den Vorschriften von Jodplateat angefertigte Jodaurat.

Reagenz 1 Dragendorffs Reagenz modifiziert nach Munier und Macheboeuff. Lösung a: 0,85 g Wismutsubnitrat werden in einer Mischung von 10 ml Eisessig und 40 ml Wasser gelöst. Lösung b: 8 g Kaliumjodid werden in 20 ml Wasser gelöst. Sprühlösung: Bei Bedarf werden 5 ml Lösung a und 5 ml Lösung b gemischt und 20 ml Eisessig zugefügt. Die Lösung wird mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt.

Reagenz 2 Jodplateat. 3 ml 10 %ige Platin (IV)-chlorwasserstoffsäure werden mit 97 ml Wasser versetzt und 100 ml 6 %ige wäßrige Kaliumjodidlösung zugefügt.

Reagenz 3 Jodlösung. Sptühlösung: 0,5 g Jod in 100 ml Chloroform.

Reagenz 4 Antimon (III)-chlorid. Sprühlösung: Es wird eine gesättigte Lösung von Antimon (III)-chlorid in Chloroform, das von Äthanol befreit ist, hergestellt.

Reagenz 5 Antimon (III)-bromid. Sprühlösung: Analog wie Reagenz 4 hergestellt.

Reagenz 6 Antimon (V)-chlorid. Sprühlösung: 2 Raumteile Antimon (V)-chlorid werden mit 8 Raumteilen Tetrachlorkohlenstoff gemischt.

Reagenz 7 Cer (IV)-sulfat-Schwefelsäure. Sprühlösung: 0,1 g Cer (IV)-sulfat wird in 4 ml Wasser aufgeschwemmt. Nach Zugabe von 1 g Trichloressigsäure wird aufgekocht und langsam tropfenweise Schwefelsäure (1,84) zugegeben, bis die Lösung klar geworden ist.

Reagenz 8 Kaliumhexacyanoferrat (III)-Eisen (III)-chlorid (Kieffers Reagenz). Sprühlösung: 10 ml einer 1 %igen wäßrigen Kaliumhexacyanoferrat (III)-Lösung werden mit 4-5 Tropfen Eisen (III)-chloridlösung versetzt.

Reagenz 9 Zimtaldehyd-Salzsäure. Sprühlösung: 5 ml Zimtaldehyd werden in 96 vol %igem Äthanol gelöst. Diese Lösung wird mit 5 ml Salzsäure (1,19) versetzt.

Reagenz 10 Ninhydrin - Anfärbereagenz in Sprühdose (Merck).

Reagenz 11 Diazotierte Sulfanilsäure. Sprühlösung: 0,1 g Diazoniumsalz der Sulfanilsäure wird vor Gebrauch in 20 ml 10 %iger wäßriger Sodalösung gelöst.

Reagenz 12 Echtblausalz B. Sprühlösung: 0,5 %ige wäßrige Echtblausalz B-Lösung, frisch bereitet. Nachbehandlung: Besprühen mit n/10-Natronlauge.

Reagenz 13 Kaliumjodat. Sprühlösung: 1 %ige wäßrige Lösung von Kaliumjodat.

Reagenz 14 Ninhydrin-Cadmiumacetat. Sprühlösung: 1g Ninhydrin, 2,5 g Cadmiumacetat und 10 ml Eisessig werden in einem Meßkolben von 500 ml Inhalt bis zur Marke mit Äthanol gelöst.

Reagenz 15 Jodaurat. Sprühlösung: Aus 10 %iger Gold (III)-chloridchlorwasserstoffsäure analog wie Reagenz 2.

Die Untersuchungsgruppe wurde in Form ihrer Salze in Wasser aufgelöst, in der Konzentration von 30-50 γ auf den Platten aufgetragen, und danach besprüht. Das Ergebnis der Farbreaktionen gibt die Tabelle 2 wieder.

Tabelle 2

Farbreaktionen der basischen Suchtmittel mit verschiedenen Sprühreagenzien

Reagenz	Dicodid	Dilaudid	Dromoran	Cliradon	Morphin	Codein
1	orange	orange	orange	orange	orange	orange
2	grau-blau	violett	hellviolett	grauviolett	schwarz violett	grau braun
3	gelb-braun	gelb-braun	gelb-braun	gelb-braun	braun	gelb-braun
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
11	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	0
12	orange	orange	0	0	0	0
13	0	gelb	grau	0	gelb	0
14	rot	braun	grau	braun	braun	rot-grau
15	gelb-braun	gelb-braun	gelb-braun	gelb-braun	gelb-braun	dunkel-braun

Fortsetzung Tabelle 2

Reagenz	Acedicon	Dolantin	Nicotin	Ticarda	Eukodal	Polamidon	Jetrium
1	orange	orange	orange	orange	orange	orange	orange
2	schwarz-violett	hellviolett	grau-blau	rot-blau	grau	rot-blau	braun
3	braun	hell-braun	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0
11	dunkel-gelb	0	0	0	gelb	0	0
12	0	0	0	0	orange	0	0
13	0	0	grau	0	0	0	0
14	grau	grau	rot-braun	grau-blau	braun	grau-braun	grau
15	gelb-braun	gelb-braun	dunkel-braun	gelb-braun	dunkel-braun	gelb	hell-braun

Von den fünfzehn angewandten Sprühreagenzien zeigten sieben keine Reaktion. Vier ergaben ungenügende Farbreaktionen. Die Reagenzien 2, 1, 13 und 3 gaben gute Färbungen, wobei das Jodplateat sehr deutlich und prompt anfärbte.

Um die Empfindlichkeit der Farbreagenzien zu prüfen, wurden je 8, 6, 4, 3, 2 und 1 ✓ der Reinsubstanz, aufgelöst als Salze in Wasser, auf eine Platte gebracht und

mit den vier brauchbarsten Reagenzien besprüht. Bis zu 1 γ jeder Substanz der Untersuchungsgruppe konnte mit Jodplateat, Dragendorff-Reagenz und Jodaurat gut angefärbt werden. Die geringere Empfimdlichkeit der Jodlösung in der Anfärbbarkeit der Substanzen geht aus Tabelle 3 hervor.

Tabelle 3

Anfärbbarkeit der Substanzen mit Jodlösung

Substanzmenge µg	Dicodid	Dilaudid	Dromoran	Cliradon	Morphin	Codein	Acedicon
8	+	+	+	(+)	+	0	(+)
6	+	+	+	(+)	+	0	(+)
4	+	+	+	(+)	+	0	0
3	0	+	0	(+)	+	0	0
2	0	+	0	(+)	+	0	0
1	0	+	0	0	+	0	0

Substanzmenge µg	Dolantin	Nicotin	Ticarda	Eukodal	Polamidon	Jetrium
8	0	(+)	0	+	0	(+)
6	0	(+)	0	+	0	(+)
4	0	(+)	0	+	0	(+)
3	0	(+)	0	0	0	(+)
2	0	(+)	0	0	0	0
1	0	(+)	0	0	0	0

Zeichenerklärung:

0 = keine Reaktion

(+) = schwache Reaktion

\+ = deutliche Reaktion

b. Versuche mit UV-Licht.

Vor und nach dem Besprühen wurden die Platten im UV-Licht bei den Wellenlängen 254 nm und 366 nm betrachtet. Dabei zeigten einige der basischen Wirkstoffe die von Schulz (96) und Strauß und Waldi (122) beobachtete Fluoreszenz. Jedoch konnte im weiteren Verlauf der Versuche die schon von Jatzkewitz (45) bei der Papier-Chromatographie mit Alkaloiden gemachte Erfahrung bestätigt werden, daß die Leuchterscheinungen nicht immer reproduzierbar waren. Sie waren zum Teil abhängig davon, ob frischere oder ältere Lösungen der Reinsubstanz verwendet wurden. Überdies konnte im Verlauf der Versuche gelegentlich bei Harnaufbereitungen auf der ganzen Wanderstrecke vom Startpunkt bis zum Fleck helle Fluoreszenz beobachtet werden. Wegen der Abhängigkeit von diesen Faktoren wurde deshalb auf die Fluoreszenz zur Erkennung basischer Suchtmittel verzichtet.

c. Diskussion der Ergebnisse.

Die Versuche ergaben, daß die vier geeignetsten Farbreagenzien jeweils keine großen Farbdifferenzierungen in der Untersuchungsgruppe aufwiesen. Basen und Salze färbten sich gleich an. Die basischen Suchtmittel konnten nach den Farbreaktionen allein nicht unterschieden werden. Trotzdem erwies sich wegen seiner guten Anfärbbarkeit und hohen Empfindlichkeit das Reagenz Jodplateat als das brauchbarste. Schon besprühte Platten, deren Flecke nach Tagen verblaßt waren, konnten erneut mit diesem Reagenz behandelt werden, worauf sich die Substanzen in annähernd gleicher Schärfe darstellten. Dagegen erwies sich die Fluoreszenz im UV-Licht für die Detektion basischer Suchtmittel als nicht geeignet.

3. Untersuchungen zum Auffinden eines geeigneten Fließmittels.

a. Theoretische Betrachtung.

Obwohl die Dünnschichtchromatographie seit längerer Zeit

bekannt ist, wurde sie erst nach Entwicklung und Standardisierung eines von E. Stahl (103, 104, 105) eingeführten Verfahrens zu einer allgemein verwendeten analytischen Methode. Die Dünnschicht-Chromatographie beruht im wesentlichen auf dem Adsorptionsprinzip, im Gegensatz zur Papierchromatographie, bei der das Verteilungsprinzip vorherrscht. Bei der Adsorption kommt es durch induzierte oder permanente Dipole zur Bindung aufgrund elektrostatischer Kräfte. Daneben können auch chemische Kräfte, wie Restvalenzen u. ä., eine Chemiesorption bewirken (Schütte 97). Als Adsorptionsschicht dient eine Kieselsäuregelschicht, die auf einer Glasplatte aufgetragen ist, und an der als feste Phase, die flüssige Phase durch kapillare Kräfte emporsteigt.
Genau wie in der Papierchromatographie wird auch in der Dünnschichtchromatographie zur Bezeichnung der Lage einer Substanz der R_f-Wert angegeben, das ist der Quotient aus der Laufstrecke der Substanz zur Laufstrecke des Fließmittels. Seine Konstanz ist abhängig von mehreren Faktoren: Schichtdicke, relativer Feuchtigkeit der Schicht, Temperatur, Sättigungsgrad der Kammer, aufgetragener Substanzmenge und Begleitstoffen (5, 9, 17, 37, 84, 85, 103, 115). Da unter Laborbedingungen die R_f-Werte von Platte zu Platte abweichen, ist es notwendig auf der gleichen Platte die vermutete mit der unbekannten Substanz zu chromatographieren.
Verwendet wurde die von der Firma Desaga Heidelberg nach den Angaben von E. Stahl (105) hergestellte Einrichtung mit den empfohlenen Arbeitsanweisungen.
Die Dünnschichtplatten wurden mit 25 g Kieselgel G (Merck), das suspendiert wurde in 50 ml Wasser, mit dem Streichgerät bestrichen und anschließend im Wärmeschrank bei 105° C getrocknet und unter Abschluß von Luftfeuchtigkeit aufbewahrt. Die Laufzeit für die Chromatogramme dauerte etwa 60 Minuten. Die Menge des Fließmittels, mit der die Kammern gefüllt wurden, betrug 100 ml. Die R_f-Werte wurden mit 20 γ Reinsubstanz, die als freie Basen in Dioxan gelöst war, bestimmt.

b. Versuche zur Auftrennung.

Als Ausgangspunkt zur Auftrennung der Stoffe erschien es geeignet zunächst einige Lösungsmittel der elutropen Reihe (Tabelle 4) allein zu versuchen, um anhand der Ergebnisse Lösungsmittelgemische zu erproben.

Tabelle 4
Elutrope Reihe

Petroläther
Kohlenschwefelstoff
Tetrachlorkohlenstoff
Trichloräthylen
Benzol
Methylenchlorid
Chloroform
Äther
Essigsäureäthylester
Aceton
Propanol
Äthanol
Methanol
Pyridin
Wasser

In Tabelle 5 fällt auf, daß die Substanzen bei Petroläther und Benzol als Fließmittel auf der Startlinie blieben. Bei Essigsäureäthylester wanderten wenige aus der Startlinie. Nur eine geringe Auftrennung erfolgte bei Wasser, dagegen eine stärkere bei Methanol und Pyridin. Die größte Wanderung war bei Dimethylformamid zu verzeichnen.

Tabelle 5

R_f-Werte der Reinsubstanzen als freie Basen nach Anwendung einiger Fließmittel der elutropen Reihe

	Dicodid	Dilaudid	Dromoran	Cliradon	Morphin	Codein	Acedicon
Petroläther	0	0	0	0	0	0	0
Benzol	0	0	0	0	0	0	0
Essigsäureäthylester	0	0	0	0	0	0	0
Methanol	0,08	0,08	0,24	0,27	0,16	0,19	0,14
Wasser	0,10	0,12	0,13	0,19	0,14	0,12	0,09
Pyridin	0,22	0,23	0,24	0,43	0,49	0,52	0,54
Dimethylformamid	0,55	0,60	0,57	0,74	0,74	0,76	0,80

	Dolantin	Nicotin	Ticarda	Eukodal	Polamidon	Jetrium
Petroläther	0	0	0	0	0	0
Benzol	0	0	0	0	0	0
Essigsäureäthylester	0	0,03	0,03	0,09	0,01	0,47
Methanol	0,25	0,45	0,30	0,27	0,35	0,79
Wasser	0,11	0,07	0,11	0,15	0,11	0,09
Pyridin	0,46	0,69	0,76	0,83	0,87	0,98
Dimethylformamid	0,77	0,87	0,86	0,96	0,93	0,99

Nun wurde versucht aus polaren und unpolaren Komponenten verschiedene Fließmittelsysteme zusammenzustellen, um zu erproben, welches zu einer hinreichenden Auftrennung der Untersuchungsgruppe führen würde.

Tabelle 6

R_f-Werte der Reinsubstanzen als freie Basen im System Pyridin-Petroläther bei Veränderung der Pyridinmenge

Pyridin : Petroläther	Dicodid	Dilaudid	Dromoran	Cliradon	Morphin	Codein	Acedicon
5:1	0,16	0,16	0,19	0,33	0,38	0,42	0,45
4:1	0,16	0,16	0,21	0,34	0,38	0,42	0,46
3:1	0,15	0,14	0,21	0,33	0,31	0,39	0,45

Pyridin : Petroläther	Dolantin	Nicotin	Ticarda	Eukodal	Polamidon	Jetrium
5:1	0,40	0,65	0,73	0,78	0,83	0,98
4:1	0,41	0,65	0,76	0,81	0,83	0,98
3:1	0,43	0,63	0,73	0,77	0,81	0,97

Bei Betrachtung der Tabelle 6 geht hervor, daß durch Änderung der Pyridinmenge im Gemisch Pyridin-Petroläther eine deutlichere Auftrennung in diesem System nicht zu erreichen war. Außerdem zeigten die einzelnen Flecke sehr große Ausdehnung.

Tabelle 7

R_f-Werte der Reinsubstanzen als freie Basen im System Dimethylformamid-Petroläther

Dimethylformamid : Petroläther	Dicodid	Dilaudid	Dromoran	Cliradon	Morphin	Codein	Acedicon
3:1	0,62	0,60	0,57	0,72	0,70	0,74	0,77

Dimethylformamid : Petroläther	Dolantin	Nicotin	Ticarda	Eukodal	Polamidon	Jetrium
3:1	0,77	0,89	0,83	0,98	0,94	0,92

Die Tabelle 7 verdeutlicht eine stärkere Wanderung der gesamten Untersuchungsgruppe, doch ohne genügende Auftrennung.

Tabelle 8

R_f-Werte der Reinsubstanzen als freie Basen im System Dimethylformamid-Wasser

Dimethylformamid : Wasser	Dicodid	Dilaudid	Dromoran	Clíradon	Morphin	Codein	Acedicon
1:1	0,40	0,43	0,42	0,35	0,30	0,45	0,43
Dimethylformamid : Wasser	Dolantin	Nicotin	Ticarda	Eukodal	Polamidon	Jetrium	
1:1	0,48	0,37	0,57	0,32	0,53	0,86	

Wie die Tabelle 8 zeigt, bot das System Dimethylformamid-Wasser keine befriedigende Auftrennung.

Tabelle 9

R_f-Werte der Reinsubstanzen als freie Basen im System Dimethylformamid-Benzol bei Veränderung der Benzolmenge

Dimethylformamid : Benzol	Dicodid	Dilaudid	Dromoran	Clíradon	Morphin	Codein	Acedicon
1:1	0,49	0,43	0,38	0,58	0,56	0,65	0,77
1:2	0,39	0,29	0,27	0,45	0,38	0,53	0,73
1:3	0,29	0,19	0,17	0,31	0,25	0,40	0,71
Dimethylformamid : Benzol	Dolantin	Nicotin	Ticarda	Eukodal	Polamidon	Jetrium	
1:1	0,79	0,89	0,87	0,94	0,88	0,99	
1:2	0,67	0,93	0,87	0,94	0,92	0,98	
1:3	0,65	0,89	0,85	0,89	0,89	0,95	

Aus Tabelle 9 sieht man, daß das Fließmittelsystem Dimethylformamid-Benzol mit variierenden Benzolmengen nicht genügend auftrennte.

Tabelle 10

R_f-Werte der Reinsubstanzen als freie Basen im System Dimethylformamid-Chloroform bei steigender Chloroformmenge

Dimethylformamid : Chloroform	Dicodid	Dilaudid	Dromoran	Cliradon	Morphin	Codein	Acecon
1:1	0,35	0,32	0,34	0,58	0,45	0,52	0,6
1:2	0,24	0,19	0,20	0,40	0,25	0,36	0,6
1:3	0,15	0,12	0,12	0,15	0,13	0,28	0,4
1:4	0,11	0,06	0,06	0,09	0,09	0,19	0,3

Dimethylformamid : Chloroform	Dolantin	Nicotin	Ticarda	Eukodal	Poladimon	Jetrium
1:1	0,66	0,90	0,84	0,96	0,94	0,99
1:2	0,59	0,81	0,74	0,93	0,77	0,98
1:3	0,40	0,67	0,53	0,84	0,48	0,99
1:4	0,28	0,55	0,38	0,67	0,28	0,99

Aus der Tabelle 10 geht hervor, daß die günstigste Auftrennung der Substanzen im System Dimethylformamid-Chloroform im Verhältnis 1:1 und 1:2 erfolgte, im ganzen jedoch keine befriedigende Auftrennung ergab.

Tabelle 11

R_f-Werte der Reinsubstanzen als freie Basen im System Dimethylformamid-Pyridin-Essigsäureäthylester in verschiedenem Verhältnis

Dimethylformamid:Pyridin: Essigsäureäthylester	Dicodid	Dilaudid	Dromoran	Cliradon	Morphin	Codein	Acedicon
1:1:3,5	0,19	0,18	0,19	0,35	0,27	0,38	0,51
2:1:5	0,23	0,20	0,22	0,42	0,34	0,44	0,58

Dimethylformamid:Pyridin: Essigsäureäthylester	Dolantin	Nicotin	Ticarda	Eukodal	Polamidon	Jetrium
1:1:3,5	0,59	0,78	0,74	0,82	0,88	0,99
2:1:5	0,67	0,84	0,83	0,89	0,94	0,99

Wie aus Tabelle 11 zu ersehen ist, trennte das System Dimethylformamid-Pyridin-Essigsäureäthylester die Untersuchungsgruppe nicht zufriedenstellend auf.

Tabelle 12

R_f-Werte der Reinsubstanzen als freie Basen im System Dimethylformamid-Essigsäureäthylester bei Veränderung der Essigsäureäthylestermenge

Dimethylformamid : Essigsäureäthylester	Dicodid	Dilaudid	Dromoran	Cliradon	Morphin	Codein	Acedicon
1:5	0,11	0,11	0,12	0,24	0,16	0,29	0,40
1:4	0,17	0,14	0,17	0,32	0,22	0,31	0,46
1:3,5	0,18	0,14	0,16	0,32	0,21	0,33	0,44
1:3	0,23	0,16	0,20	0,41	0,24	0,37	0,55
1:2	0,27	0,23	0,24	0,44	0,37	0,46	0,62

Fortsetzung Tabelle 12

Dimethylformamid : Essigsäureäthylester	Dolantin	Nicotin	Ticarda	Eukodal	Polamidon	Jetrium
1:5	0,52	0,77	0,66	0,77	0,85	0,95
1:4	0,59	0,81	0,73	0,84	0,90	0,95
1:3,5	0,57	0,72	0,69	0,82	0,87	0,97
1:3	0,62	0,74	0,71	0,80	0,86	0,98
1:2	0,69	0,89	0,85	0,95	0,96	0,98

Die Tabelle 12 zeigt, daß eine maximale Auftrennung in dem System Dimethylformamid-Essigsäureäthylester im Verhältnis 1:3 erfolgte.

c. Diskussion der Ergebnisse.
Aus der elutropen Reihe wurden einige Lösungsmittel allein und danach Lösungsmittelgemische erprobt. Das System Dimethylformamid-Essigsäureäthylester im Verhältnis 1:3 führte zu einer zufriedenstellenden Auftrennung der Untersuchungsgruppe als freie Basen. Die Flecke waren klein, dicht, scharf abgegrenzt und bildeten keine Schwänze.

C. Versuche zur Identifizierung basischer Suchtmittel als renale Ausscheidungsprodukte nach Körperpassage.

1. Stand der Stoffwechseluntersuchungen.

Veröffentlichungen über das Schicksal einzelner basischer Suchtmittel im Organismus gibt es von Gross (40), Latham und Elliot (54), Plotnikoff (87, 88) und Woods (129), die verschiedene Methoden anwandten. Mit Isotopenverfahren befaßten sich Adler (1, 2, 3, 4), Elliot u. a. (27) und spektrophotometrisch Burns u. a. (16). Untersuchungen mit der Colorimetrie haben Fischer und Long (28, 29), Kuhn und Friebel (52, 53), Lehmann und Aitken (55), Marquis (66), Rickards u. a. (93) und Way Leong u. a. (125, 126) vorgenommen sowie mit der Papier-Chromatographie Brossi (13), Kuhn und Friebel (52, 53), Seibert (98) und Paerregaard (81), der außerdem noch die Polarographie anwandte.
Zur Zeit, da die Versuche zu dieser Arbeit liefen, waren mit der Dünnschicht-Chromatographie nach Körperpassage von Cochin und Daly (17) Morphin, Normorphin, Dolantin, Nicotin, Dromoran, Polamidon und Dilaudid, von Machata (60, 61) verschiedene Suchtmittel, von Schütte (97) Jetrium und Polamidon und von Voelksen (119) Dolantin nachgewiesen worden.
Das Ziel dieser Arbeit war es, die gebräuchlichsten basischen Suchtmittel auch nach Körperpassage mit der Dünnschicht-Chromatographie nachzuweisen. Die folgenden Versuche sollten die Brauchbarkeit des ausgearbeiteten Verfahrens erproben, nicht zuletzt wegen ihres relativ geringen Geräte- und Zeitaufwandes.

2, Die Identifizierung der basischen Suchtmittel nach Körperpassage aus dem Harn.

a. Gewinnung der Ausscheidungsprodukte.
Versuchspersonen, die mindestens 2 Tage vorher keine anderen Medikamente eingenommen hatten, bekamen je ein Präparat der Untersuchungsgruppe in therapeutischer Do-

sis. Danach wurde 24-Stunden -Harn gesammelt. Näheres geht aus der Tabelle 13 hervor.

Der Harn der Versuchspersonen, die die Substanzen i. m. verabreicht bekamen, stammte von Patienten der Wachstation der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen. [x] Aus Selbstversuchen stammte der Harn der p. o. eingenommenen Präparate. Das Nicotin stammte von einer Versuchsperson, die 20 Zigaretten am betreffenden Tag geraucht hatte.

Tabelle 13

Verschiedene Substanzen, ihre Menge, Applikationsart sowie das Volumen des 24-Stunden-Harns (zur Gewinnung der Ausscheidungsprodukte)

Reinsubstanz	Menge in g	Applikations-art	Menge d. 24-Stun-den-Harns
Dicodid	0,015 g	i. m.	480 ml
Dilaudid	0,002 g	i. m.	560 ml
Dromoran	0,006 g	i. m.	1210 ml
Cliradon	0,015 g	i. m.	1160 ml
Morphin	0,010 g	i. m.	1110 ml
Morphin	0,010 g	p. o.	1700 ml
Codein	0,030 g	p. o.	1300 ml
Acedicon	0,005 g	p. o.	1730 ml
Dolantin	0,150 g	i. m.	255 ml
Nicotin	20 Zigaretten	geraucht	1030 ml
Ticarda	0,0075 g	p. o.	1090 ml
Eukodal	0,035 g	i. m.	1510 ml
Eukodal	0,020 g	i. m.	360 ml
Polamidon	0,020 g	i. m.	255 ml
Jetrium	0,0069 g	p. o.	1220 ml

[x] An dieser Stelle möchte ich den Herren Oberarzt Dozent Dr. Betzler und Dr. Brändle von der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen für die Überlassung von Patienten-Harn herzlich danken.

Aus der Tabelle 13 geht hervor, daß die 24-Stunden-Harnmenge recht unterschiedlich war, und eine dementsprechende Konzentration der Suchtmittel und ihrer Metaboliten darin anzunehmen war. Man entschloß sich deshalb nicht kleine Urinmengen, sondern die ganzen Harnportionen aufzuarbeiten, und vorerst nur geringe Extraktmengen zu chromatographieren.

Bei der Extraktion wurde jeweils die gesamte Harnmenge nachdem sie mit Ammoniak auf pH 9-10 eingestellt wurde, zweimal mit dem halben Volumen Essigsäureäthylester geschüttelt. Die Emulsion wurde zentrifugiert und die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtrierung wurde im Rotationsverdampfer auf ein kleineres Volumen eingeengt und danach im Spitzkolben abgesogen. Der Extrakt wurde jeweils in 10 ml Dioxan gelöst.

b. Die Identifizierung der Ausscheidungsprodukte.

Von den gewonnenen Extrakten wurden jeweils 1/100, 2/100, 3/100, 5/100 und 1/10 auf verschiedene Platten mit 30γ Reinsubstanz daneben aufgetragen, im System Dimethylformamid-Essigsäureäthylester 1:3 entwickelt, bei 105° C im Wärmeschrank 20 Minuten getrocknet und mit Jodplateat besprüht. Dabei zeigte sich, daß die Platten mit den höheren Konzentrationen, wegen auftretender Verunreinigungen aus dem Harn ungenau oder garnicht zu beurteilen waren, als die mit niederen Konzentrationen. Die günstigsten Ergebnisse wiesen die Platten mit den aufgetragenen Substanzen von 1/100 - 5/100 der Extraktmenge. Alle Analgetica zeigten, außer Acedicon und Eukodal, noch unverändert ausgeschiedene Substanz (Tabelle 14). Die meisten wiesen zusätzlich Abbauprodukte auf.

Bei Dicodid waren zwei, bei Dromoran und Acedicon drei, bei Cliradon, Eukodal und Polamidon vier, bei Jetrium sechs und bei Dolantin acht Metaboliten zu verzeichnen. Die natürlichen Produkte Morphin, Codein, Nicotin sowie das halbsynthetische Dilaudid und das vollsynthetische Ticarda wiesen keine Metaboliten auf. Die meisten waren bei den vollsynthetischen Präparaten zu finden. Alle Me-

taboliten ließen sich mit Jodplateat gut anfärben und gaben ebenfalls Violettschattierungen. Je mehr Metaboliten vorhanden waren, desto niedriger war der R_f-Wert der unveränderten Reinsubstanz im Vergleich zur daneben laufenden Testsubstanz.

Eukodal wies nur vier Abbauprodukte auf mit wesentlich niederen R_f-Werten als die Testsubstanz. Deshalb wurde, wie Jatzkewitz dies angegeben hatte (45), der Extrakt vom Dioxan befreit, mit 15 %iger Ameisensäure versetzt und erneut mit Essigsäureäthylester zweimal geschüttelt. Die wäßrige Phase mit dem Formiat wurde alkalisch gemacht, erneut mit Essigsäureäthylester extrahiert und die freie Base auf eine Platte gebracht. Nach der Entwicklung waren nur unveränderte Substanz in Höhe der Reinsubstanz jedoch keine Metaboliten nachzuweisen.

Beim Jetrium, das nur eine geringe Differenz der R_f-Werte zwischen dem am nächsten liegenden Metaboliten und der Testsubstanz aufwies, wurde ebenfalls nach Überführung in Formiat reextrahiert. Auch hier fanden sich dann unveränderte Substanz in Höhe der Reinsubstanz, aber keine Metaboliten.

Schwierig erwies sich der Nachweis von Morphin. Bei den ersten Versuchen waren die Chromatogramme vom Startpunkt bis zur Lösungsmittelfront von einem gelbbraunen Streifen durchzogen. An den Seiten auf der Höhe des Fleckes der Testsubstanz waren nach der Entwicklung zwei kleine, schwachgefärbte violette Stellen zu sehen, die dem Morphin entsprachen, jedoch wegen des Streifens, der aus Verunreinigungen des Harns stammte, nicht als einzelner Fleck auftraten. Die Überführung in Formiat und Reextraktion befreite von der Verunreinigung. Die Reinsubstanz wurde deutlicher erkennbar als bei den ersten Versuchen. Da reines Morphin nur in geringer Konzentration im Urin vorliegt, der größte Teil mit Glucuron- und Schwefelsäure konjugiert ist (17, 63, 67, 77, 98), wurde versucht durch Verseifung zu einem besseren Ergebnis zu gelangen. Zu diesem Zweck wurden etwa 150-200 ml Harn mit NaOH auf pH 10 gebracht und 1/2 Stunde im Wasserbad erhitzt. Danach wurde mit HCl neutralisiert und anschließend der

Urin wie üblich aufbereitet. Die Reinsubstanz war nun auf der chromatographierten Platte deutlich nachweisbar, aber nicht frei von Verunreinigungen. Im weiteren Verlauf wurde versucht, von allen Verunreinigungen loszukommen. Nach erneuter Verseifung, bei der diesmal 150-200 ml Harn mit 10 ml konzentrierter HCl versetzt und zwei Stunden am Rückfluß erhitzt wurden, nahm man die Extraktion vor. Da der Extrakt, in Dioxan gelöst, noch etwas bräunlich war, wurde das Morphin im Formiat überführt und danach reextrahiert. Diesmal war das Morphin auf der Dünnschicht-Platte gut identifizierbar und ohne Verunreinigungen.

Tabelle 14

R_f-Werte der basischen Suchtmittel und ihrer Metaboliten nach Körperpassage

	Dicodid	Dilaudid	Dromoran	Cliradon	Morphin	Codein	Acedicon	Dolantin	Nicotin	Ticarda	Eukodal	Polamidon	Jetrium
1	0,04	0,06	0,04	0,06	0,24	0,27	0,04	0,03	0,69	0,63	0,05	0,04	0,02
2	0,07		0,10	0,11			0,20	0,06			0,07	0,10	0,09
3	0,18		0,30	0,20			0,65	0,13			0,18	0,26	0,17
4			0,48	0,27				0,23			0,41	0,44	0,34
5				0,45				0,28				0,83	0,59
6								0,31					0,76
7								0,35					0,83
8								0,46					
9								0,57					
Nach Überführung in Formiat u. Reextraktion					0,23						0,86		0,91
Nach Verseifung					0,25								
Nach Verseifung, Überführung in Formiat und Reextraktion					0,24								
Testlösungen	0,26	0,13	0,24	0,38	0,27	0,43	0,42	0,59	0,73	0,77	0,87	0,91	0,96

c. Diskussion und Ergebnisse.

Die meisten der basischen Suchtmittel werden nach Körperpassage umgewandelt und erscheinen mit ihren Abbauprodukten im Harn. Die Metaboliten können als charakteristisches Merkmal zusätzlich zur Identifizierung der basischen Wirkstoffe herangezogen werden. Der aus dem Harn gewonnene Extrakt, der ein bekanntes Pharmakon nach Körperpassage mit unveränderter Reinsubstanz und seinen Metaboliten enthält, kann seinerseits auf Dünnschichtplatten aufgetragen werden, um eine unbekannte Substanz nach Körperpassage mit ihren Abbauprodukten durch Vergleich nachzuweisen. Da der R_f-Wert u. a. von der aufgetragenen Substanzmenge (s. S. 23) abhängig ist und auch von den Metaboliten beeinflußt wird, differieren in geringem Maß die R_f-Werte der extrahierten Reinsubstanzen mit denen der Testsubstanzen. Zur Ausschaltung von störenden Verunreinigungen des Urins, die sich schon beim Lösen des Extraktes in Dioxan an der gelben bis braunen Farbe kenntlich machen, hat es sich als nützlich erwiesen, die gesuchte Substanz in Formiat zu überführen und erneut zu extrahieren. In den Fällen, in denen Morphin vermutet wird, ist außerdem eine vorherige saure Verseifung angebracht.

D. Zusammenfassung.

Die zwölf am häufigsten für therapeutische und mißbräuchliche Zwecke verwendeten basischen Suchtmittel und Nicotin wurden zuerst als Reinsubstanzen und danach als renale Ausscheidungsprodukte mit Hilfe der Dünnschicht-Chromatographie nachgewiesen. Aus fünfzehn Farbreagenzien erwiesen sich vier als brauchbar, wobei Jodplateat wegen seiner hohen Empfindlichkeit am geeignetsten ist. Das Fließmittelsystem Dimethylformamid-Essigsäureäthylester im Verhältnis 1:3, das gute Ergebnisse in der Trennung der Untersuchungsgruppe zeigte, wurde aus mehreren Fließmitteln und Fließmittelgemischen ausgewählt. Zur Extraktion der basischen Suchtmittel aus Urin wurde das von Jatzkewitz (45) und Vidic (115) beschriebene Verfahren modifiziert. Dazu wurde die wäßrige Lösung der Substanzen ammoniakalisch gemacht, mit Essigsäureäthylester geschüttelt und nach Trocknung der organischen Phase mit Na_2SO_4 im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Dioxan gelöst. Verwendet wurde die von Stahl (103, 104, 105) empfohlene Ausrüstung und Arbeitsanweisung.
Das ausgearbeitete Verfahren wurde an der Untersuchungsgruppe nach Körperpassage erprobt. Die Extraktionsmethode erwies sich als geeignet und erfaßte auch Metaboliten. Bei starker Verunreinigung des Urins war eine Reextraktion oder Verseifung notwendig. Das ausgewählte Fließmittelsystem Dimethylformamid-Essigsäureäthylester (1:3) trennte die Reinsubstanzen und ihre Abbauprodukte genügend auf. Jodplateat als Sprühreagenz ergab auch gute und empfindliche Farbreaktionen mit den Abbauprodukten. Das ausgearbeitete Nachweisverfahren erbrachte eine hinreichende Identifizierungsmöglichkeit der untersuchten basischen Suchtmittel als Reinsubstanz und auch nach Körperpassage.

E. Literaturverzeichnis.

1. Adler, T. K.: "Studies on radiocodeine metabolism in man and in the rat", J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 110, 1 (1954)
2. Adler, T. K., Fujimoto, J. M., Way. L.E., Baker, E. M.: "The metabolitic fate of codeine in man", J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 114, 251 (1955)
3. Adler, T. K., Latham, M. E.: "Demethylation of C^{14} labelled codeine in the rat", Proc. soc. Exper. Biol. a. Med. 73, 401 (1950)
4. Adler, T. K., Shaw, F. H.: "The biological liberation of morphine from codeine in the rat", J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 104, 1 (1952)
5. Biggs, A. J.: "The spectrophotometric identification and estimation of strychnine, brucine and morphine in viscera extracts", J. of Pharmacy a. Pharmacol. 4, 547 (1952)
6. Bräuninger: "Papierchromatographie der Alkaloide", Pharmazie 9, 643, 719, 834 (1954)
7. Bräuninger: "Papierchromatographie der Alkaloide", Pharmazie 11, 28, 115 (1956)
8. Breinlich, J.: "Nachweis von Dromoran und Cliradon neben Morphin im Urin durch Trübungsreaktion", Arzneimitt. Forsch., 3, 212 (1953)
9. Brenner, M., Niederwieser, A., Pataki, G., Fahmy, A. R.: "Zur Reproduzierbarkeit der R_f in der Dünnschicht-Chromatographie", Experientia, 18, 101 (1962)
10. Brodie, B. B., Baer, J. E.: "The estimation of basic organic compounds in biological material. I. General principles", J. of Biol. Chem. 168, 299 (1947)
11. Brodie, B. B., Taggart, J. V.: "The estimation of basic organic compounds in biological material. IV. Estimation by coupling with diazonium salts", J. of Biol. Chem. 168, 327 (1947)

12. Brodie, B. B., Udenfried, S., Dill, W.: "The estimation of basic organic compounds in biological material. Estimation by salt formation with methylorange", J. of Biol. Chem. 168, 355 (1947)

13. Brossi, A., Häfliger, O., Schnider, O.: "Die papierchromatographische Bestimmung von Morphinderivaten und die Verfolgung ihrer Ausscheidung beim Hund", Arzneimitt. Forsch. 5, 62 (1955)

14. Büchi, J. u. Schumacher, H.: "Papierchromatographische Trennung von Solannaceen- und Opium Alkaloiden", Pharmac. Acta Helvet. 32, 373 (1957)

15. Burma, B. P.: "Papierionophorese von Alkaloiden", Naturwissenschaften 41, 19 (1954)

16. Burns, J. J., Berger, B. L., Lief, Ph. A., Wollack, A., Papper, E. M., Brodie, B. B.: "The physiological disposition and fate of meperidine (Demerol) in man and a method for its estimation in plasma", J. Pharmacol. Exper. Therap. 114, 289 (1955)

17. Cochin, J., Daly, J.W.: "Rapid identification of analgetic drugs in urine with thin-layer-chromatography", Experientia 18, 294 (1962)

18. Cochin, J., Woods, L. A., Fornefeld, E. J., Seevers, M. H.: "Estimation of morphine in biological materials", J. Pharmacol. Exper. Ther. 106, 377 (1952)

19. Cronheim, G., Ware, P. A.: "The determination and the urinary excretion of 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone hydrochlorid (amidone)", J. Pharmacol. Exper. Ther. 92, 98 (1948)

20. Curry, A. S., Powell, H.: "Paperchromatographic examination of the alkaloid extract in toxicology", Nature 173, 1143 (1954)

21. Curry, A. S., Powell, H.: "Application of paperchromatography", J. Criminal Law, Criminol. Police Sci., 44, 787 (1954)

22. Deckert, W.: "Ein neues, leicht ausführbares Schnellverfahren zur quantitativen Schnellbestimmuung kleinster Mengen von Morphin im Harn, Blut und anderem biologischem Material", Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 180, 656, 671 (1936)

23. Dobro, M. S., Kusafuka, S.: "Application of paperchromatography to the analysis of narcotics", ref. Chem. abstr. 48, 3637 (1954)

24. Dönch, I.: "Versuche zur quantitativen Bestimmung des Morphins auf biologischem Wege", Diss. Tübingen 1935

25. Dragendorff, G.: "Die gerichtlich-chemische Ermittlung von Giften", Göttingen 1868

26. Ellinger, P., Leeger, H.: "Die quantitative Morphinbestimmung in Exkreten, Sekreten und Geweben", Arch. exp. Path. Pharmakol. 174, 160 (1933)

27. Elliot H. W., Tolbert, B. M., Adler, T. K., Andersón, H. H.: "Studies with N-$C^{14}H_3$ labelled morphine in man", J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 106, 383 (1952)

28. Fisher, A. L., Long, J. P.: "The absorption and excretion of dromoran", J. Phamacol. exper. Ther. 106, 386 (1952)

29. Fisher, A. L., Long, J. P.: "The absorption and excretion of dromoran", J. Pharmacol. exper. Ther. 107, 241 (1954)

30. Fleischmann, P.: "Über den Morphingehalt des Blutes und Gehirns nach Morphinzufuhr bei normalen und vorbehandelten Tieren", Bioch. Z. 241, 233 (1931)

31. Forst, A. W., Deininger, R.: "Eine neue Methode zum spezifischen biologischen Nachweis von Morphin im Harn an der Mäusepupille", Arch. exp. Path. Pharmakol. 206, 416 (1948)

32. Freundt, K. J.: "Papierchromatographischer Nachweis vonDextromoramid", Arzneimitt. Forsch. 12, 614 (1962)

33. Fujimoto, J. M., Leong Way, E., Hine, C. H.: "A rapid method for the estimation of morphine", J. Labor. Clin. Med. 44, 627 (1954)

34. Gänshirt, H.: "Nachweisverfahren für dünnschichtchromatographisch getrennte Wirkstoffe von Antineuralgie- und Schlaftabletten", Arch. Pharm. 296, 73 (1963)

35. Gamp, A., Studer, P., Limde, H., Mayer, K.: "Dünnschicht-Chromatographie auf Linienglas", Experientia 18, 292 (1962)

36. Gauss, H.: "A colorimetric method for the estimation of morphine in colloidal mixtures and tissues", J. Labor. Clin. Med. 6, 699 (1921)

37. Geiss, F., Schlitt, H.: "Der Einfluß der relativen Feuchte bei der Vorbehandlung und Entwicklung von DC-Platten", Naturwissenschaften 9, 350 (1963)

38. Goldbaum, L. R. und Kayzak, L.: "The determination of morphine in urine using paperionophoresis", J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 106, 388 (1952)

39. Goldbaum, L. R. und Kayzak, L.: "Identification of alkaloids and other drugs by paper partition chromatography", Anal. Chem. 28, 1289 (1956)

40. Gross, E. G.: "Effect of liver damage on urinary morphine excretion", Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 51, 61 (1942)

41. Grüner, O.: "Ein kombiniertes Morphin-Nachweis-Verfahren zur quantitativen Erfassung kleiner Morphinmengen im Urin", Arch. Toxikol. 14, 110 (1951)

42. Grüner, O.: "Über den qualitativen und quantitativen Morphinnachweis mittels Deckertscher Probe", Dtsch. Z. gerichtl. Med. 43, 259 (1954)

43. Guttmann, B.: "Studien zum biologischen Giftnachweis an der Maus", Inaugural-Dissertation Tübingen 1934

44. Hellmann, H.: "Papierchromatischer Nachweis basischer Substanzen", Z. physiol. Chem. 288, 95 (1951)

45. Jatzkewitz, H.: "Ein klinisches Verfahren zur Bestimmung von basischen Suchtmitteln im Harn", Z. physiol. Chem. 292, 94 (1953)

46. Jatzkewitz, H., Lenz, U.: "Über den klinischen Nachweis von Suchtmitteln im Harn", Z. physiol. Chem. 305, 53 (1956)

47. Junl, A.: "Über die Möglichkeit die Straub-Hermannsche Mäuseschwanzreaktion zum quantitativen Nachweis von Morphin bei gerichtlich-chemischen Untersuchungen zu verwenden", Arch. internat. Pharmacodynamie 62, 69 (1939)

48. Kaiser, H., Jori, H.: "Der toxikologische Nachweis von Dromoran "Roche" im Harn mit Hilfe der Papierchromatographie", Pharmaz. Ztg. Nachr. 88, 963 (1952)

49. Kaiser, H., Jori, H.: "Beiträge zum toxikologischen Nachweis von Dromoran "Roche", Morphin, Dilaudid, Cardiazol, Coramin und Atropin mit Hilfe der Papierchromatographie", Arch. Pharmaz. 287/89, 224 u. 253 (1954)

50. Keil, W., Kluge, A.: "Über die Anwendung des Mäuseschwanzphänomens zur Auswertung von Morphin und Skopolaminderivaten", Arch. exp. Path. Pharmakol. 174, 493 (1933)

51. Kleinschmidt, G.: "Nachweis des Morphins in Papavera setigerum", Arch. Pharmaz. 291/63, 109/58

52. Kuhn, H. F., Friebel, H.: "Die Ausscheidung von Codein und Codeinmetaboliten im Harn codeingewöhnter Ratten und Meerschweinchen", Med. experiment. 7, 4 (1962)

53. Kuhn, H. F., Friebel, H.: "Zum Nachweis des Codeins und seiner Metaboliten im Harn", Arch. Pharm. 296, 232 (1963)

54. Latham, M. E., Elliot, H. W.: "Some aspeckts of the metabolism of codeine in rat", J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 101, 259 (1951)

55. Lehmann, R. A., Aitken, T. E.: "The determination of demerol in urine with preliminary observations on its excretion in man", J. Lab. Clin. Med. 28, 787 (1942)

56. Leierson, L., Walker, T. B.: "Papierchromatographie von Nicotin und verwandten Verbindungen", Analyt. Chem. 27, 1129 (1955)

57. Liebich, H.: "Schnellbestimmung von Arzneimitteln in der Apotheke mit Dünnschicht-Chromatographie", Dtsch. Apoth. Ztg. 99, 1246 (1959)

58. Loofs, F. A.: "Über die Möglichkeit einer klinisch-chemischen Kontrolle des Morphinismus: Bemerkungen zur Theorie der Morphingewöhnung", Z. f. Neurol. 79, 433 (1922)

59. Macek, K., Hacaperková, J., Kakác, B.: "Systematische Analyse von Alkaloiden mittels Papierchromatographie", Pharmazie 11, 533 (1956)

60. Machata, G.: "Dünnschichtchromatographie als klinische Untersuchungsmethode", Wien. Klin. Wschrft. 71, 301 (1959)

61. Machata, G.: "Thin-layer-chromatography in toxikology", Mikrochim. acta 7, 79 (1960)

62. Maier, L.: "Quantitative Morphinbestimmung mit Hilfe des biologischen Versuchs", Arch. exp. Path. Pharmakol. 161, 163 (1931)

63. Mannering, G., Dinon, A., Carrol, N., Cope, O.: "Papierchromatographie angewendet zum Nachweis von Opiumalkaloiden in Harn und Geweben", J. Lab. Clin. Med. 44, 292 (1954)

64. March, C. H., Elliot, H. W.: "Biological studies with radioactive morphine", Federat. Proc. 11, 373 (1952)

65. Margasinski, Z., Szymanska, A., Wasilewska, J.: "Chromatography of alkaloids on filterpaper", fer. Chem. abstr. 49, 16349 (1955)

66. Marquis, E.: "Über den Verbleib des Morphins im tierischen Organismus", Inaug.-Diss. Dorpat 1896- Arb. Pharmakol.-Inst. Dorpat 14, 117 (1896)

67. Mayer, P.: "Über die Ausscheidung und den Nachweis der Glukuronsäure im Harn", Berl. klin. Wschr. 1899, 519, 617

68. Merck, E.: "Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie"

69. Munier, R., Macheboeuff, M.: "Microchromatographie de partage des alkaloides et de diverses bases azotées biologiques", Bull. Soc. Chim. biol. 32, 192 (1950)

70. Munier, R., Macheboeuff, M.: "Essais preliminaires de microchromatographie sur papier de divers alkaloids par des phases miscibles a l'eau", Bull. Soc. Chim. biol. 32, 904 (1950)

71. Munier, R., Macheboeuff, M.: "Examples de separations de divers alkaloids par la technique en phase solvante acide", Bull. Soc. Chim. biol. 33, 846 (1951)

72. Munier, R., Macheboeuff, M.: "Papierchromatographische Trennung von Alkaloiden und anderen organischen Basen", ref. Z. analyt. Chem. 138, 385 (1953)

73. Nadeau, G., Sobolewski, G., Fiset, L., Farmilo, G. C.: "Separation and Identification of major alkaloids from opium by partition chromatography on paper", J. Chromatograph. 10327 (1958)

74. Negwer, M.: "Organische Arzneimittel und ihre Synonyma", Akademie Verlag Berlin (1959)

75. Nürnberg, E.: "Dünnschichtchromatographische Untersuchungen einiger pharmazeutisch verwendeter organischer Stickstoffverbindungen", Arch. Pharm. 292, 610 (1959)

76. Oberst, F. W.: "The determination of morphine in the urine of morphine addicts", J. Labor. a. Clin. Med. 24, 318 (1938)

77. Oberst, F. W.: "Free and bound morphine in the urine of morphine addicts", J. Pharmacol. Exp. Ther. 69, 240 (1940)

78. Oberst, F. W.: "Relationship of the chemical Structure of morphine derivates to the urinary excretion in free and bound form", J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 73, 401 (1941)

79. Oberst, F. W.: "A method for the determination of demerol in urine and results of its application", J. Pharmacol. Exper. Ther. 79, 10 (1943)

80. Otto, R.: "Die Ausmittelung der Gifte", Braunschweig 1884

81. Paerregaard, P.: "A new method for quantitative determination of small amounts of morphine in human urine", Acta pharmacol. toxicol. 14, 38 (1957)

82. Palmieri, V. M., Romano, C.: "Papierchromatographie in der Gerichtsmedizin", zit. b. Bräuninger, Pharmazie 11, 115 (1956)

83. Panse, F.: "Eine einfache klinisch brauchbare Methode des Nachweises von Opium im Harn der Morphinisten", Monatsschr. f. Psychiatrie und Neurologie, 84, 151 (1931/32)

84. Pataki, G., Keller, M.: "Einfluß der Schichtdicke auf die R_f-Werte in der Dünnschichtchromatographie", Helv. chim. acta 46, 1054 (1963)

85. Pataki, G., Keleman: "Einfluß der Schichtbereitungsweise auf die Reproduzierbarkeit der R_f in der Dünnschichtchromatographie", Journal of Chromatography 11, 50 (1963)

86. Paulus, W., Janitzki, U., Hoch, W.: "Identification of various habit-forming drugs by round filter chromatography", Arzneimitt. Forschg. 12, 1086 (1962)

87. Plotnikoff, N.: "Metabolic fate of meperidine in the rat and man", J. Pharmacol. a. Exper. 113, 44 (1954)

88. Plotnikoff, N., Way Leong, E., Elliot, H. W.: "Biotransformation products of meperidine excreted in the urine of man", J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 117, 414 (1956)

89. Preuss, F. R.: "Über die elektrodyalitische Bestimmung kleinster Alkaloidmengen im Blut", Arch. Pharmaz. 288, 195, 220 (1954)

90. Pride, R. R. A., Stern, E. S.: "A specific method for the determination of morphine", J. Pharmacy a. Pharmacol. 6, 590 (1954)

91. Pulewka, P.: "Der Wirkungscharakter des Morphins an der weißen Maus", Arch. exp. Path. Pharmakol. 123, 259 (1927)

92. Reichelt, J.: "Papierchromatographie der Opiumalkaloide", Pharmazie 10, 234, (1955)

93. Rickards, J. C., Boxer, G. E., Smith, C. C.: "Studies on the distribution and metabolism of methadone in normal and tolerant rats by a new colorimetric method", J. Pharmacol. Exp. Ther. 98, 380 (1950)

94. Sano, I., Harutoshi, K.: "Nachweis von Suchtmitteln im Harn mit Hilfe der Hochspannungselektrophorese", Klin. Wschr. 33, 956 (1955)

95. Schmall, M., Wollisch, E. G., Schäfer, E. G. E.: "Chromatographisches Trennungsverfahren für organische Basen unter Verwendung von mehrfach gepuffertem Papier", ref. Z. analyt. Chem. 157, 230 (1957)

96. Schultz, O. E., Strauss, D.: "Der papierchromatographische Nachweis der Alkaloide", Arzneimitt. Forschg. 5, 342 (1955)

97. Schütte, J.: "Entwicklung eines papierchromatographischen Trennungsganges für toxikologisch wichtige basische Wirkstoffe", Diss. FU Berlin, Inst. f. gerichtl. Med. 1960

98. Seibert, R. A., Williams, C. E., Huggins, R. A.: "The isolation and identification of "bound" morphine", Science 120, 222 (1954)

99. Seifert, P., Geldmacher, G.: "Zur papierchromatographischen Analytik von aus alkalischem Milieu extrahierbaren organischen Giften", Arch. Toxikol. 15, 305 (1955)

100. Söhring, K., Frahm, M.: "Über den Morphinnachweis im Harn in Gegenwart von Polamidon", Klin. Wschr. 513, (1949)

101. Söhring, K., Loehr, H.: "Experimentelle Beiträge zum Nachweis von Polamidon (Hoechst 10820) im Harn", Pharmazie 5, 569 (1950)

102. Spengler, G. A.: "Bestimmung basischer Suchtmittel mit der Hochspannungselektrophorese", Helv. Med. Acta 25, 430 (1958)

103. Stahl, E.: "Dünnschicht-Chromatographie", Pharmazie 11, 633 (1956)

104. Stahl, E.: "Standardisierung, Sichtbarmachung, Dokumentation und Anwendung", Chem. Ztg. 82, 323 (1958)

105. Stahl, E.: "Dünnschichtchromatographie", Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962

106. Stas, J. S.: Bull. de l'acad. roy. med. Belgique 11, 304 (1851/52)

107. Szerb, J. C., Mc. Leod, D. P., Moya, F., Mc. Curdy, D. H.: "Determination of morphine in blood and tissues", Arch. internat. Pharmacodynamie 109, 99 (1957)

108. Takayanagi, T.: "Eine Methode zur quantitativen Bestimmung des Morphins in Körperflüssigkeiten und Organen", Arch. exp. Path. Pharmakol. 102, 67 (1924)

109. Teichert, K., Mutschler, E., Rochelmeyer, H.: "Die plattenchromatographische Trennung von Alkaloiden", Dtsch. Apoth. Ztg. 100, 477 (1960)

110. Thies, H., Reuther, F. W.: "Zum Nachweis von Alkaloiden auf Papierchromatogrammen", Z. analyt. Chem. 144, 318 (1955)

111. Thies, H., Reuther, F. W.: "Das Verhalten von Alkaloiden gegen verschiedene Lösungsmittel-Gemische in Papierchromatogrammen", Arzneimittelforschg. 7, 63 (1957)

112. Vidic, E., Schütte, J.: "Ein papierchromatographischer Analysengang für toxikologische wichtige basische Gift- und Arzneistoffe", Arch. Pharmaz. 295, 342 (1962)

113. Vidic, E.: "Der Nachweis von Polamidon und Dolantin im Urin und ihre Trennung von Morphin", Arch. exp. Path. Pharmakol. 212, 339 (1951)

114. Vidic, E.: "Nachweis und quantitative Bestimmung des Dromoran sowie seine Unterscheidung von anderen stark wirkenden Analgetika in biologischem Material", Arzneimittl. Forschg. 3, 34, 428 (1953)

115. Vidic, E.: "Die Anwendung papierchromatographischer Methoden beim forensischen Suchtmittelnachweis", Arzneimitt. Forschg. 5, 291 (1955)

116. Vidic, E.: "Nachweis der renalen Ausscheidungsprodukte toxikologisch wichtiger Arzneistoffe mit Hilfe der Papierchromatographie", Arzneimitt. Forschg. 7, 314 (1957)

117. Vidic, E.: "Ein neues Reagenz zur Unterscheidung von Morphinderivaten", Arch. Toxikol. 16, 412 (1957)

118. Vidic, E.: "Spektrophotometrische Untersuchungen an Morphinderivaten", Arzneimitt. Forschg. 11, 408 (1961)

119. Voelksen, W.: "Entwendung von Betäubungsmitteln in Krankenhäusern und ihre Nachweis durch die Dünnschichtchromatographie", Die Krankenhaus-Apotheke 101, 5 (1961) Beilage zur Dtsch. Apoth. Ztg. 101 (1961)

120. Wachtel, C.; "Nachweis und Bestimmung des Morphins und anderer Alkaloide in tierischen Ausscheidungen und Organen", Biochem. Z. 120, 265 (1921)

121. Wagner, G.: "Zur Papierchromatographie und Papierionophorese einiger dem Morphin verwandter Analgetika", Pharmazie 10, 470 (1955)

122. Waldi, D.: "Eine neue systematische Analyse von Alkaloiden mit Hilfe der Papierchromatographie", Arch. Pharm. 392/64, 206 (1959)

123. Waldi, D., Schnackerz, K., Munter, F.: "Eine systematische Analyse von Alkaloiden auf Dünnschichtplatten", J. Chromatography 6, 61 (1961)

124. Wasicki, R.: "Dünnschichtchromatographie auf Objektträger für Mikroversuche", Anal. Chem. 34, 1346 (1962)

125. Way Leong, E., Peng, C. T.: "Studies on the urinary, fecal and biliary excretion of D,L-methadone by countercurrent distribution", J. Pharmacol. exp. Ther. 101, 249 (1951)

126. Way Leong, E., Signorotti, B. T., March, C. H.: "Countercurrent studies on excreta after D,L-methadone administration", J. Pharmacol. exp. Ther. 98, 34 (1950)

127. Willner, K.: "Über die Möglichkeit der Trennung einiger wichtiger basischer Suchtmittel mittels Elektrophorese", Arch. Toxikol. 17, 347 (1959)

128. Woods, L. A., Cochin, J., Formefeld, E. G., Seevers, M. H.: "Estimation of morphine in biological materials", J. Pharmacol. a. exper. Ther. 111, 64 (1954)

129. Woods, L. A., Muehlenbeck, H. E., Mellett, L. B.: "Plasma levels and excretion of codeine and metabolites in the dog and monkey", J. Pharmacol. exp. Ther. 117, 117 (1956)

130. Wojciak, Z.: "Application of ion-exchange paper for the quantitative determination of morphine in animal materials", Bull. Soc. Amis Sci. Lettres Poznan, Ser. C No. 12, 81-6 (1962), zit. in Chem. abstr. 5867 (1964)

Herrn Prof. Paul Pulewka danke ich herzlichst für die mir gewährte Möglichkeit Arbeitsmethoden und Probleme der Toxikologie kennengelernt zu haben.

Herrn Dipl. - Chemiker Hans Eberhardt vom Institut für Toxikologie danke ich herzlichst für die Anleitung bei den Versuchen.

L e b e n s l a u f

Am 21. Dezember 1928 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Ferdinand Otto Norden und seiner Ehefrau Johanna, geborene Appel, in Radautz / Rumänien geboren. Nach vier Jahren Volksschule und zwei Jahren Gymnasium in meinem Heimatort - im Jahre 1940 siedelten wir nach Deutschland um - besuchte ich die Oberschule in Waiblingen, Myslowitz und Kattowitz sowie das Realgymnasium in Wien und Heidelberg, wo ich 1948 die Reifeprüfung ablegte. Nach kurzem Volkswirtschaftsstudium an der Technischen Hochschule Stuttgart begann ich das Studium der Medizin im Jahre 1958 an der Universität Tübingen, das ich Sommer 1964 mit dem Staatsexamen beendete.
Hernach war ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, Universitäts - Frauenklinik Tübingen und Klinik und Poliklinik für Psychotherapie der Universitätskliniken Mainz tätig; zur Zeit bin ich an der Universitäts - Nervenklinik Tübingen beschäftigt.

Otto Norden

Foto-Druck: Frau Elly HUTH, Tübingen